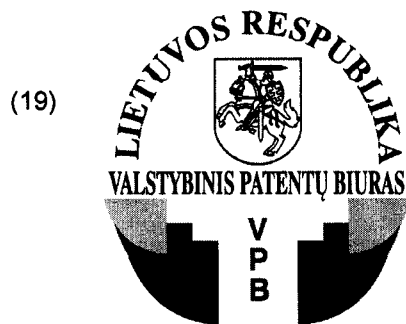




(10) **LT IP1851 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **IP1851** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 9/20**
A61K 47/34
C08G 65/00
- (22) Paraiškos padavimo data: **1994 01 31**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 08 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: **400532, 1989 08 28, US**
556645, 1990 07 20, US
568433, 1990 08 16, US
PCT/US90/04804, 1990 08 23, US
- (71) Pareiškėjas:
PHARMACEUTICAL DELIVERY SYSTEMS, INC., 545 Middlefield Road, Suite 180, Menlo Park, California 94025, US
- (72) Išradėjas:
Steve Y.W. NG, US
Jorge HELLER, US
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, Gedimino pr. 45-6, LT-01109, Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Biologiškai suskaidomo polimero gavimo būdas, polimeras, biologiškai suskaidoma farmacinė kompozicija, jos gavimo būdas

- (57) Referatas:
—

BIOSKYLANČIO POLIMERO GAVIMO BŪDAS, POLIMERAS,
BIOSKYLANTI FARMACEPTINĖ KOMPOZICIJA,
GAVIMO BŪDAS.

Technikos sritis. Išradimas priskiriamas polimerų chemijos sričiai ir vaistų tiekimui, taip pat priskiriamas tam tikriems ortoeteriniams polimerams ir jų gavimo būdams. Šios medžiagos yra bioskylantys polimerai, tai yra polimerai, turintys hidrolitines pašlankias jungtis, kurios skyla fiziologinėse sąlygose. Šie, bioskylantys polimerai, yra tinkami kontroliuojamam terapinių agentų išskyrimui. Tokiu būdu, šis išradimas skirtas vaistinių formų; pagamintų su šiais naujais polimerais: priskiriant kietas įvedamas vaistinio dozavimo formas, o taip pat minkštas formas, tokias kaip tepalai, žele, kremai ir t.t.; dozavimui. Šis išradimas papildomai priskiriamas šių bioskylančių vaistinių formų dozavimo pritaikymui ir ligos simptomų, tokių kaip giliai žaizdos, periodontitas gydymui ir t.t.

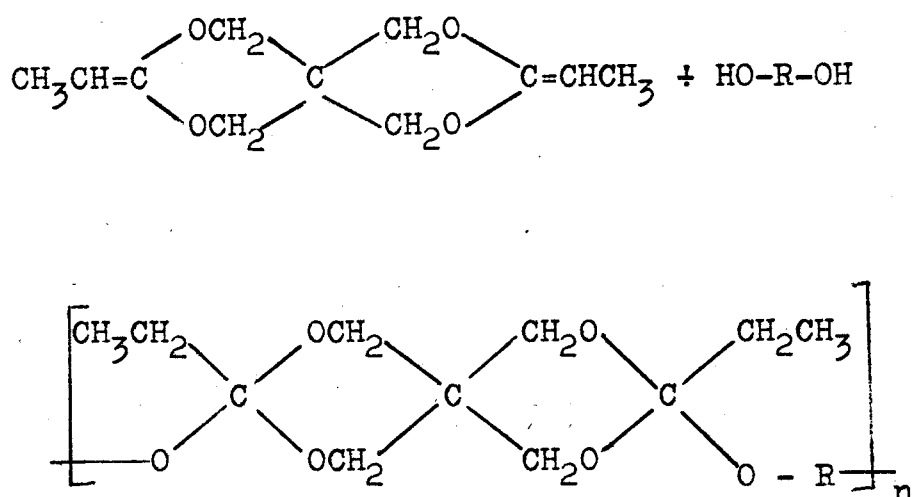
Išradimo fonas

Bioskylantys polimerai, tinkantys reguliuojamam terapinių agentų išskyrimui, fiziškai disperguojami polimerinėje matricoje, buvo aprašyti įvairiais kontekstais. Viena matrica, turėjusi pašėkimą priskiriama poli (ortoeterių) šeimai. Šios medžiagos turi savo pagrindinėje polimerinėje grandinėje orto-eterines jungtis, jautrias terpės - pH. Tokie polimerai aprašyti, pavyzdžiui, Gele-rio ir bendraautorių JAV patente Nr. 4304767. Kadangi esančios šių polimerų sudėtyje orto-eterinės jungtys yra pakankamai stabilios neutralioje pH ir hidrolizuojamos, hidrolizės greitis didėja atitinkamai, didėjant aplinkos pH tai polimero skilimo greitis gali būti reguliuojamas pakankamai plačiose ribose, įvedant į polimero matricą rūgštines terpes, skirtas įvairaus stiprumo vais-

tams ir skirtingomis koncentracijomis.

Polimerų gavimo būdas, pagal aprašytą aukščiau patentą, skirtas poliolių prisijungimui prie diketenacetalų, kaip pavaizduota Schemoje I.

Schemoje I



Schema I.

Sintezės metodas yra be galo lankstus, kadangi naudojant sintezei šią schemą galima vartoti beveik bet koki ketenacetalį ir bet koki diolą. Vienok, gauti šiuo būdu polimerai, dėl santykinai kieta pentaeritritinio segmento buvimo pagrindinėje polimero grandinėje, nėra patys optimaliausi gaminant iš jų minkštas ir amorfinės vaistines formas, skirtas vaistų, tokių kaip bioskylantys tepalai, kremai arba žele, dozavimui.

Šios technikos srities problema-būtinybė sukurti tokias bioskylančias kompozicijas, kurios turėtų pakankamai lanksčią molekulinę struktūrą, užtikrinančią jų panaudojimą bioskylančiomis matricomis minkštose dozavimo formose, tokiose kaip tepalas, žele, kremas ir t.t. Ideali medžiaga, kuri galėtų užtikrinti vietinį farmaceutinio agento efektyvios dozės, sudarytos iš tepalo ir t.t., padavimą norimu greičiu, yra nusakoma tiksliai klinikinių samprotavimų lygyje, o ne kremo, tepalo, žele receptūros nuorodomis. Šio

tikslo įgyvendinimas ypatingai aktualus tuomet, kai panaudotas nekontroliuojamas vaistų perteklius gali sukelti rimtą neigiamą pašalinį poveikį.

Išradimas yra tiesiogiai susijęs su šiais samprotavimais ir siūlo bioskylančias kompozicijas, kurios gali būti gaunamos tvirtomis implantuojamomis formomis, arba minkštomis dozavimo formomis, tokiomis kaip tepalai ir t.t., kaip nurodyta aukščiau. Šiomis bioskylančiomis vaistinėmis dozavimui skirtomis formomis galima tiksliai kontroliuoti išsiskiriančio medikamento greitį, o taip pat parinkti norimą medikamento padavimo intervalą. Išradimas pateikia medžiagas, kurios biologiškai skyla iki mažų, vandenyje tirpių molekulių, kurios nepalieka liekanų besigydančio paciento audiniuose. Tai sudaro galimybę patobulinti nudegiminių žaizdų, ypač gilių žaizdų gydymą ir gydymą panašiais atvejais, kai naudojamas kontroliuojamas medikamento padavimas, apibrėžtais laiko periodais.

Išradimo atskleidimas

Pagrindinis esamo išradimo tikslas yra aukščiau išdėstyto technikos lygio reikalavimų įgyvendinamas ir pateikiamas bioskylančių kompozicijų, tinkamų kontroliuojamam terapinių agentų išskyrimui arba kietoje implantuojamoje formoje, arba minkštose dozavimo formose.

Kitas išradimo tikslas šių bioskylančių kompozicijų pateikimas bioardančiomis kietomis implantuojamomis formomis.

Dar kitas išradimo tikslas šių bioskylančių kompozicijų pateikimas bioardančių tepalų, žele ir kremų ar t.t. formomis.

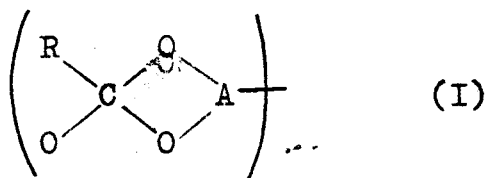
Dar kitas šio išradimo tikslas, kai kurių bioskylančių orto-eterinių polimerų, tinkamų šioms kompozicijoms, naujas sintezės būdas, o taip pat kai kurių, naujų, savaime bioskylančių orto-eterinių polimerų gavimas.

Papildomas šio išradimo tikslas bioardančio tepalo pateikimas

ir gilių žaizdų, periodontalinio susirgimo gydymo būdas.

Minėti tikslai įgyvendinami šiuo išradimu. Išradime pateikiamas bioskylančių orto-eterinių polimerų gavimo būdas. Šis būdas susideda iš: monomerinio orto-esterio, turinčio bendrą formulę:

$R-C(OR')_3$, sąveikos, kurioje R yra vandenilio atomas arba alkilas turintis 1-10 anglies atomų ir R' yra žemas alkilas turintis 1-6 anglies atomus, su triolu, turinčiu bendrą formulę: $A(OH)_3$, kurioje A yra alkilenu arba cikloalkilenu, turinčiu mažiausiai 5 anglies atomus, arba oksialkilenu su mažiausiai 5 anglies atomais, ir turinčiais deguonies atomą eterinėje jungtyje, pavyzdžiui sacharidinės struktūros viduje. Ši tarpusavio sąveika suformuoja orto-eterinį polimerą turintį monomerinę grandį, kurios bendra formulė (I)



kurioje A ir R reikšmės tokios, kaip aprašyta aukščiau. Šis orto-eterinis polimeras išreiškia kitą šio išradimo aspektą.

Kitu šio išradimo aspektu pateikiamos bioskylančios farmaceutinės kompozicijos šių orto-eterinių polimerų pagrindu. Šios kompozicijos yra arba kietoje implantuojamoje formoje arba minkštoje dozuojamoje formoje ir turi savo sudėtyje vieną arba kelis tokius bioskylančius ortoeterinius polimerus ir efektyvų kiekį pasirinkto terapinio agento. Šis aspektas išradime priskiriamas žmonių ir gyvunų, sergančių nudegimais, giliomis žaizdomis ir t.t., ilgalaikio gydymo būdui. Šis būdas susideda arba iš vietinio įvedimo pacientui farmaceutinio tepalo, žele, kremo arba t.t., iš implantavimo kietos receptūros aprašytos šiame išradime; tokiu būdu pasiekiamas reguliuojamas orto-eterinio polimero biologinis skilimas ir palaipsnis eksponavimas ir kontroliuojamas terapinio agento padavimas.

Trumpas piešinio aprašymas

Piešinyje 1 pavaizduotas grafikas, iliustruojantis rūgštinės terpės poveikį vaistuose esančių kompozicijų, sukurtų ortoeterių pagrindu, biologinio skilimo greičiui.

Išsamus išradimo aprašymas

A. Apibrėžimai. Terminas "mer" naudojamas pažymėti, aprašytos šiame išradime, pasikartojančias struktūrines grandis arba ortoeterinių polimerų monomerines grandis. Bet kurio polimero monomerinės grandys gali būti vienodos arba skirtingos; tuo atveju kai jos yra skirtingos, gali būti išdėstytos blokuose arba laisvai. Kai visos polimero monomerinės grandys vienodos, toks polimeras vadinamas homopolimeru.

Terminas "bioskylantis" naudojamas tam, kad aprašyti esamo išradimo polimerus ir yra techninio termino "bioardantis" sinonimas. Šie terminai išreiškia medžiagos, kieto gelinio polimero savybę skilti, būti suardytam, dėl paslankių jungčių polinkio hidrolizuotis fiziologinėje aplinkoje.

Terminai "terapinis agentas" arba "medikamentas" naudojamas pakaitomis tam, kad apibūdinti medžiagą arba medžiagų kompozicijas, kurios įvedus į organizmą (žmogaus arba gyvulio) sukelia norimą farmakologinį ir/arba fiziologinį efektą susidarantį dėl lokalinio ir/arba sisteminio poveikio.

Bendrai, šis terminas apima terapinius arba profilaktinius agentus visose pagrindinėse terapinėse/profilaktinėse medicinos srityse.

Naudojamas terminas "efektyvus kiekis" tai toks terapinio agento kiekis, kurį reikia įvesti pacientui tam, kad užtikrinti norimą arba laukiamą teigiamą efektą nesukeliant pašalinio poveikio, tokio kaip toksikiškumas. Naudojant šį terminą kontroliuojamo padavimo arba ilgalaikio medikamento padavimo kontekste jis gali išrei-

kšti laikiną aspektą - pastabą, įvedimo greitis duoda norimą efektą be neleistinių pašalinių veiksmių.

Čia naudojamas terminas "minkšta dozavimo forma" pažymi bioskylantį tepalą, žele, kremą arba t.t. paprastai naudojamiems vietinės paskirties medikamentams.

Terminas "implantuojama" medikamento dozavimo forma išreiškia nešančios vaistą polimerinės medžiagos, pritaikytos jo implantavimui po oda arba į kūno ertmę tam, kad sukelti nepertraukiamą jame esančio medikamento išsiskyrimą.

Terminas "žemas alkilas" skirtas išreikšti linijinei, šakotai arba ciklinei alkilinei funkcijai, turinčiai nuo 1 iki 6 ir daugiau, paprastai 1-5 anglies atomus, imtinai.

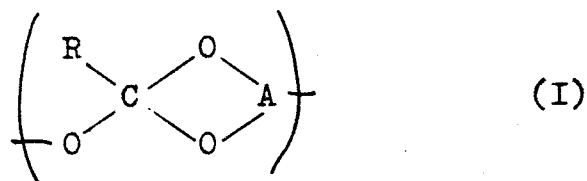
Terminas "alkilen" arba "cikloalkilen" turi savo yprastas reikšmes, kurios reiškia alifatines surišančias grupes, labiau alifatines angliavandenilines grupes, kurios yra tilteliais tarp dviejų ar keleto kitų grupių.

Terminas "oksialkilen" reiškia alifatinę surišančią grupę, turinčią vieną arba kelis eterinius deguonies atomus ir turinčią du arba kelis anglies atomus kaip tarpinius taškus rišančius su kitomis grupėmis. Oksialkileninės grupės gali būti linijinės, šakotos arba ciklinės.

B. Sintezės metodai

Sintetiniu šio išradimo aspektu, jame pateiktas, kai kurių bioskylančių orto-eterinių polimerų sintezės būdas. Ši sintezė, tai nesudėtinga tikslinga tarpusavio sąveika, kuri gali būti įgyvendinta viena stadija, viename reakcijoms skirtame inde. Ši sintezė susideda iš sąveikos monomerinio ortoeterio, turinčio bendrą formulę $R-C(OR')_3$, kurioje R vandenilio atomas arba alkilas iš 1-10 anglies atomų, kai kiekvienas R' radikalas parenkamas nepriklausomai iš žemų alkilų turinčių triolų bendros formulės $A(OH)_3$.

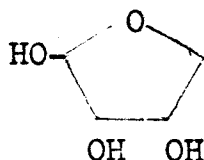
Šiame triole A yra alkileninė arba cikloalkileninė funkcinė grupė, turinti 5 ar daugiau anglies atomų arba yra oksialkilenas. Jeigu A yra cikloalkilenas arba ciklinis oksialkilenas, tai pirmiausiai gali turėti 1-3, labiau 1 ar 2, žiedus. Ši tarpusavio sąveika vykdoma susidarant orto-eteriniam polimerui, kuris turi monomerines grandis struktūros (I)



Priimtinausiais monomerinių ortoetetrinių reagentų realizavimo atvejais funkcija R yra žemas alkilas, o funkcija R' - taip pat yra alkilas, arba metilas, arba etilas.

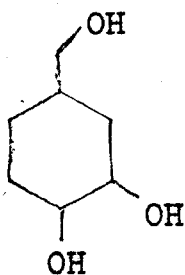
Tinkamiausiais atvejais realizuoti triolinį reagentą, kai funkcija A yra arba alkilenas arba cikloalkilenas, arba oksialkilenas, turintis 5 anglies atomus arba daugiau, geriausiai nuo 5 iki 20 anglies atomų ir dar tinkamiau nuo 5 iki 10 anglies atomų. Pažadautina, kad dvi triolo hidroksilinės grupės būtų atskirtos arba dviem arba trim anglies atomais (t.y. taip, kad nurodyta žemiau struktūra "X" būtų lygi nuliui arba 1, atitinkamai), tam kad užtikrinti ciklo susidarymo galimybę polimerizacijos proceso metu, tuo tarpu kai trečią hidroksilinę grupę geriausiai atskirti nuo artimesnės iš pirmų dviejų hidroksilinių grupių trimis ar daugiau anglies atomų (t.y. taip, kad tolesnėse struktūrose "Y" būtų didesnis arba lygus 2). Šis trečios hidroksilinės grandies erdvinis išsidėstymas padės išvengti trukdymų ciklo susidarymo reakcijos metu. Tokiu būdu, vienoje grupėje siūlomų triolų, A reiškia linijinę alkilinę funkciją turinčią struktūrą - CR₂'-(CR₂')_x-CR'--(CR₂')_y-, taip, kad triolas turi struktūrą ----- HO-CR₂-(CR₂')_x-CR'-
OH
--(CR₂')_y-OH, kurioje skirtingos R'' grupės nepriklausomai sudaro

grupės iš vandenilio arba žemųjų alkilų, X lygus 0 arba 1 ir "Y" daugiau arba lygu dviem. Jeigu A yra cikloalkilenas, tai žiedo struktūra turi būti tokia, kad geriausiai užtikrintų hidroksilų erdvinį išsidėstymą ir palengvintų ciklo užsidarymą. Jeigu A yra oksialkilenas, tai jis gali būti cikline sacharidinė liekana, kuriuoje, tam kad sąlygoti ciklo susidarymą, dvi iš triolinių hidroksilinių funkcinų grupių yra cis, -cis, tuo tarpu kai kita, trečia hidroksilinė funkcija turi trans- konfigūraciją pirmų dviejų hidroksilinių grupių atžvilgiu ir atskirta nuo jų trimis ar daugiau anglies atomų, paprastai esančių pentafuranozinio žiedo 5-padėtyje, pavyzdžiui struktūra:

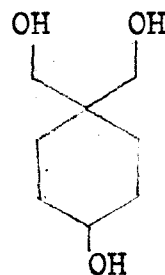


Junginiai, turintys analogiškus pavaduotus pentafuranozinius žiedus, taip pat yra šio išradimo apimtyje.

Kitų ciklooksialkileninių funkcinų grupių pavyzdžiai:



ir

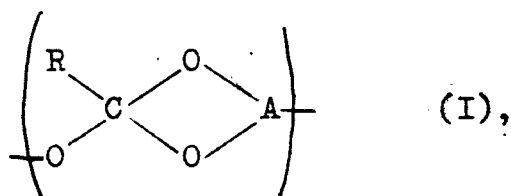


Orto-eterinio monomero ir triolo sintezės reakcija vykdoma be tirpiklio arba aprotoniniuose tirpikliuose tokiuose kaip tetrahidrofuranas, cikloheksanas, dimetiloeteris, etilenglikolis (glim) diglimas, kumolas, cimolas, chlorinti angliavandeniliai arba t.t. Daugumoje atvejų tirpiklis yra naudojamas. Dviejų reagentų yprastinės koncentracijos gali keistis praktiškai nuo 100 % (be tirpiklio) iki apytiksliai 10 % svorio arba mažiau jeigu naudojamas tirpiklis. Bet kuriuo atveju reakcijos aplinką būtina apsaugoti nuo

vandens. Reakcija gali vykti virimo temperatūroje (su grįžtamu šaldytuvu), ir tokiu būdu, priklausomai nuo tirpiklio, 50-150°C intervale, priimtinauusiai 50-100°C. Moliarinis reagentų santykis apytiksliai nustatomas 1:1 jeigu norima gauti maksimalų polimero molekulinių svorį (pavyzdžiui gauti mažiau klampų tepalą, santykis gali būti pakeistas, jeigu norima gauti polimerą su mažesniu molekuliniu svoriu. Paprastai patartina reakciją vykdyti dalyvaujant rūgštiniam katalizatoriui, nors tais atvejais kai naudojami rūgštiniai reagentai, katalizatorius nebūtinus. Rūgštinių katalizatorių pavyzdžiais gali būti paratoluolsulfurūgštis ir metansulfurūgštis. Rūgštinio katalizatoriaus kiekis gali keistis nuo 0 % (skaičiuojant, kad jo dalyvavimas nebūtinus) iki apytiksliai 1 mol % (skaičiuojant nuo dalyvaujančio triolo kiekio).

C. Nauji bioskylantys polimerai

Nauji ortoeteriniai polimerai, tinkantys vaistinėms dozavimo formoms, pateikti šiame išradime, pagrinde turi monomerines grandis formulės I



kurioje R vandenilio atomas arba alkilas su 1-10 anglies atomais, priimtinausiai žemu alkilu, ir A yra cikloalkilenu, turinčiu mažiausiai 5 anglies atomus, ciklooksialkilenu su mažiausiai penkiais anglies atomais (kaip pentafuranoziniame cikle ir kituose ciklooksialkileno struktūrose, pavaizduotose aukščiau) arba linijiniame, arba šakotame alkilene, turinčiame mažiausiai 5 anglies atomus, išreikštame struktūra: $-\text{CR}_2''-(\text{CR}_2'')_x-\text{CR}_2''-(\text{CR}_2'')_y-$. Šioje struktūroje funkcinės grupės R'' parenkamos nepriklausomai iš grupės, susidedančios iš vandenilio atomo ir žemų alkilų, "x" lygus 0 arba 1 ir "y" - sveikas skaičius, didesnis arba lygus trims.

Dažniausiai, nors ir ne visada, šio išradimo polimerai, turi molekulinis svorius, besikeičiančius nuo kelių (2-3) tūkstančių iki 10-15 tūkstančių, bet gali turėti tokį mažą svorį kaip 500 ir kiek didesnę 50 tūkstančių ir daugiau.

Monomerinių grandžių kiekis polimere, atitinkamai gali būti tarp 5 ir 100, tipiškiau tarp 5-100, tipiškiausiai tarp 5 ir 150.

Šie polimerai pasižymi norimomis savybėmis, jie pritaikyti bioskilimui ir yra ne tokie kieti, lankstesni, lyginant su žinomais ortoeteriniais polimerais.

C. Farmaceutinės kompozicijos

Šio išradimo farmaceutinėms kompozicijoms priskiriamas parinktas terapinis agentas arba eilė agentų, kurie yra disperguojami naujame bioskylančiame orto-eteriniame polimere, aprašytame anksčiau skyriuje. Nors išradime aprašomos farmaceutinės kompozicijos kietomis implantuojamomis vaistinio dozavimo formomis ir minkštomis dozavimo formomis, tokiomis kaip bioskylantys tepalai, žele, kremas, manoma, kad kitos vaistinės dozavimo formos ir kiti įvedimo būdai (pavyzdžiui, per odą, per gleivinę, per akis ir t.t.) taip pat yra šio išradimo apsaugos ribose.

Bioskylantys tepalai, žele, kremas aprašo tepalą, žele arba kremą, turintį vieną arba kelis bioskylančius čia aprašytus ortoeterinius polimerus ir parinktą terapinį agentą. Terapinis agentas, jeigu jis yra skystis, smulkiai susmulkinta kieta medžiaga arba bent kokia kita fizinė forma, disperguojamas tepale, žele arba baziniame kreme. Dažniausiai, bet nebūtinai, kompozicijoms priskiriamas vienas arba keletas komponentų, pavyzdžiui netoksiškų pagalbinių medžiagų, tokių kaip dažalai, praskiedėjai, kompresai, nešėjai, terpės vaistams, stabilizatoriai ir t.t.

Kietų kompozicijų netoksiškiems kietiems nešėjams tradiciškai priskiriami pavyzdžiui, farmaceutinės rūšys monitolas, laktozė, krakmolai, magnio stearatas, natrio sacharinatas, talkas, celiu-

lioze, gliukoze, sacharozė, magnio karbonatas ir t.t.

Skirtos įvedimui kietos implantuojamos receptūros gali turėti tam tikrą kiekį medžiagos arba kiekius medžiagų, efektyvių pašalinant gydomo paciento ligos simptomus.

Aktyvaus agento kiekis gali priklausyti nuo konkretaus medikamento panaudojimo ir gydomojo stovio. Paprastai medikamentas sudaro apytiksliai nuo 0,001 % iki 70 % kiekio, tipiškiau nuo 0,001 iki 50 % apytiksliai, tipiškiausiai apytiksliai nuo 0,001 % iki 20 %, skaičiuojant nuo visos kompozicijos svorio.

Kiekis ir tipas orto-eterinio polimero, įvesto į implantuojamą gaminį tepalą, žele, kremą ar kitus, gali būti keičiami. Klampės kompozicijoms naudojamas polimeras turintis padidintą molekulinį svorį. Jeigu pageidautina mažiau klampi kompozicija, tai galima naudoti polimerą su sumažintu molekulinio svoriu, tai yra tokio, kuris gaminamas naudojant neekvivalentinių reagentų santykį. Šis produktas gali būti sudarytas iš vieno polimero arba polimerų mišinio.

Nors tai ir nebūdinga vietinės arba transdermalinės paskirties medikamentams, kai kuriais atvejais, kai kuriems vaistams gali būti palanku, kad kartu su jais būtų įvedamas agentas, sustiprinantis odos pralaidumą. Šioje srityje gali būti naudojamas bet kuris žinomas, odos pralaidumą didinantis agentas. Tokių tinkamų, sustiprinančių agentų pavyzdžiais yra dimetilsulfoksidas, dimetilformamidas, N,N-dimetilacetamidas, dicilmetilsulfoksidas, etanolis, eukaliptas, decitinas ir 1-N-dodecilcikloazacikloheptan-2-onai (pristatomi prekinio ženklu Azon[®] firmos Nelson Ricerš and Dibedonment kompani, m. Irvinas, Kalifornijos valst.).

Be to, tam kad reguliuoti polimero biologinio skilimo greitį priimtinas rūgštinės terpės naudojimas vaistų bioskylančioje dozavimo formoje ir polimeras hidrolizuoja palaipsniui augančiu greičiu atitinkamai didėjant terpės reikšmei, supančiai polimerą.

Tokiu būdu apsauginis polimero hidrolitinis reaktingumas ir skilimo greitis, o taip pat medikamento išsiskyrimas gali augti dėl vieno ar kelių rūgštinių komponentų išsiskyrimo. Tinkamiausios rūgštinės terpės vaistams yra alifatinės rūgštys, paprastai esančios kiekyje nuo 0 iki 10 sv. %, tinkamiau nuo 1-5 sv.%, skaičiuojant tirpale nuo bioskylančios kompozicijos svorio. Paprastai tinkamos kietos, bet vandenyje tirpios alifatinės rūgštys. Rūgštinių terpių, pritaikomus sąryšyje su šiuo išradimu, skirtų vaistams pavyzdžiai: adipinine, citrinos, kamštine, maleinine, itakonine rūgštis.

Dauguma įvairių terapinių agentų gali būti panaudoti sąryšyje su šio išradimo biologiškai skaldomomis kompozicijomis.

Bendrai, terapiniai agentai, kurie gali būti išreikšti išradimo farmaceutinėmis kompozicijomis, įskaitant be apribojimų: priešinfekcinius, tokius kaip antibiotikai ir priešvirusiniai agentai, analgetikai ir nuskausminančios kompozicijos; priemonės apetito atstatymui; priemonės nuo kirmėlių, prieš artritą, nuo astmos; priemonės prieš konvulsijas, depresiją, nuo diabeto, priemonės nuo viduriavimo; anti-gistaminus; priešūždegiminius agentus; preparatus nuo migrenos; priemonės nuo pykinimo; priešvėžinius agentus; priemonės nuo Parkinsono ligos; priemonės nuo niežėjimo; psichotropinius agentus; karštį mušančius; priemonės prieš spazmas; anti-choliergetinius agentus; simpatomimetikus; ksaktino darinius; širdies kraujagyslių preparatus; įskaitant kanalų kalcio blokatorius ir beta- blokatorius, tokius kaip pindololas ir priemonės nuo aritmijos; antigipertoniniai agentai; šlapimą varantys, indus plečiančius agentus, įskaitant bendrus koronarinius ir cerebraliinius; centrinės nervų sistemos stimulatorius; preparatus nuo kosulio ir peršalimo; priskiriant agentus nuo sutinimo; hormonus, tokius kaip estradnolas ir kitus steroidus, įtraukiant kortikosteroidus; gipnotinius agentus; imuninius depresantus; priemonės rau-

menų relaksacijai; prasimpatolinius reagentus; psichostimuliacinius; širdį raminančius ir trankvilizatorius.

Ypatingai priimtini tie išradimo realizavimo variantai, kuriuose terapiniai agentai pritaikomi kartu su ardančiais biologiniais polimerais yra priešmikrobiniai agentai gilių žaizdų gydymui, antibiotikai (pavyzdžiui tetraciklinas ir kiti) periodontaliniams arba poodinių, dantenose esančių abscesų gydymui, prieš uždegiminius agentai (pavyzdžiui natrio meklofenamatas, oksifenbutazolas, indometacinas, mefenamininė rūgštis, rebuprofenas ir naproksenas, ir kt.) antibiotikai, antinksčių kortikosteroidai naudojami intrasarinėms injekcijoms arba implantacijoms, akies viduje-orbitaliniai, antinksčių kortikosteroidai, priešvirusiniai agentai, priešvirusiniai agentai arba antibiotikai ir priešhipertoniniai agentai (pavyzdžiui hidralazinas, minoksidinas ir kt.). Kiti norimi medikamentai naudojami kartu su šiame išradime aprašomais polimerais priskiriami proteininiams medikamentams, tokiems kaip epidermos augimo faktorius arba augimo hormonai.

Esamas išradimas taip pat apima aprašytą šioje paraiškoje polimerų, veterinarinį panaudojimą, farmaceutines kompozicijas ir gydymo būdus.

D. Paskirtis ir pritaikymas

Priklausomai nuo dozavimo formos farmaceutinės kompozicijos aprašytos ankstesniame skyriuje gali būti paskirtos įvairiais keliais, t.y. vietiniam, paraenteraliniam naudojimui arba panašiai. Priimtinausios dozavimo formos yra kieti implantuojami kūnai arba kietos dozavimo formos, kurios gali būti betarpiškai panaudojamos pažeistuose audiniuose tam, kad pristatytų medikamentą. Orto-eterinis polimeras, kontaktuodamas su organizmo skysčiais, išskaitant prakaitą, seilės arba t.t. (priklausomai nuo paskyrimo būdo) dėl to, kad vyksta pastovi disperguojamo mediatoriaus ir pažeisto audinio sąveika. Tai gali sukelti efektyvų medikamento kiekį sa-

kykim, nuo 0,0001 mg/(kg.val) iki 10 mg/(kg.val) ilgai trunkančio gavimo sakykim 1-10000 valandų laike, optimaliausiai 2-1000 valandų). Esant būtinybei, priklausomai nuo gydomo subjekto, pažeidimo laipsnio gydančio daktaro nurodymų ir t.t., vaisto panaudojimas gali būti pakartotas. Vietinis panaudojimas gali būti sustiprintas naudojant okliuzinį būdą, tai yra barjero paskyrstymu virš gydomo paviršiaus tam, kad sustiprinti odos sugebėjimą absorbuoti. Vietinis paskyrimas arba implantacija yra priimtini žaizdų užgyjimo ir periodontozės gydymo atvejais.

Bioskylančios kompozicijos paraenteralinis pritaikymas išradime gali būti įgyvendinamas injekcijomis po oda arba į raumenis. Bioskylantis tepalas, žele, kremas gali būti panaudojami kaip tokie sąrišyje su vienu iš pagalbinių, aukščiau aprašytų, komponentų.

Paraenteralinis padavimas priimtinas, kai įvedami proteininiai vaistai, tokie kaip augimo faktoriai, augimo hormonai arba t.t.

Išradimo bioskylančių kompozicijų paskyrimas intraokulinis, perodinis arba per gleivinę, taip pat įgyvendinamas tradicinėmis priemonėmis.

Pavyzdžiai

Pateikti žemiau Pavyzdžiai šioje srityje yra papildomos nuorodos praktikam specialistams ir jų negalima naudoti tam, kad kokiu būdu apriboti išradimą.

Pavyzdys 1.

Į apvaliadugnę kolbą su įmontuotu magnetiniu maišikliu bevandėnėje aplinkoje sudedamas pasvertas 48,669 gr (0,30 molio) trietilortoacetatas, 40,25 gr (0,30 molio) 1,2,6-heksantriolas ir 20 mg para-toluolsulfonrūgšties. Į kolbą prideda 300 ml cikloheksano ir kolba prijungiama prie kolonėlės (60 cm) su besivartančia juosta. Intensyviai maišant kolba su reakcijos mišiniu šildoma prie 100°C.

Palaikant griežtai sausą aplinką, distiliatas, susidedantis iš azeotropo: pašalinis produktas etanolis ir cikloheksanas, greitai pašalinamas prie 65°C . Po to kai distiliavimo temperatūra pakyla aukščiau 65°C , distiliavimo greitis sumažinamas iki 1/20 (santykis distiliatas/flegma), distiliuojama iki 81°C . Po to kolonėlę užtaiso ant pilnos flegmos/be distiliato/. Po 4 valandų šildymo tirpalą palieka kambario temperatūroje. Pridedami 5 lašai trietilamino, tirpiklis pašalinamas garinant. Gautas produktas yra klampus skystis, turintis vidutinį molekulinį svorį (MS) 29000, tai nustatyta GPS metodu.

Pavyzdys 2.

Pagal metodiką aprašytą 1 Pavyzdyje, sąveikauja 52,878 gr (0,38 molio) trietilortopropionato, 40,25 gr (0,30 molio) 1,2,6-heksantriolo. Pašalinį produktą - etanolį garina naudodami azeotropinę distiliaciją su cikloheksanu. Gaunamas polimeras, turintis MS=1930

Pavyzdys 3.

Pagal metodiką, aprašytą 1 Pavyzdyje, sąveikauja 14,82 gr (0,10 molio) trimetilortobutirato su 13,42 gr (0,10 molio) 1,2,6-heksantriolo. Pašalinis produktas - metanolis pašalinamas azeotropiniu distiliavimu naudojant cikloheksaną, temperatūroje nuo 54 iki 81°C gauna polimerą, kuris turi MS=27600.

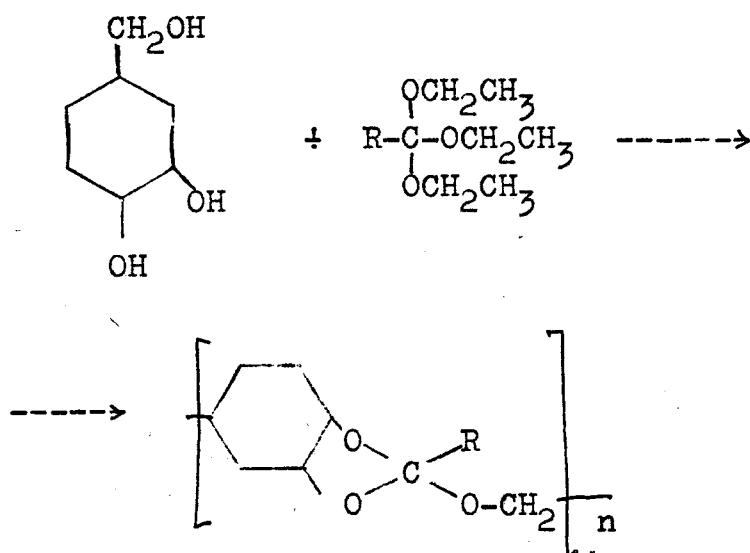
Pavyzdys 4.

Pagal metodiką, aprašytą Pavyzdyje 1, sąveikauja 16,223 gr (0,10 molio) trietilortoacetato su 12,015 gr (0,10 molio) 1,2,5-pentantriolo. Gauna polimerą, kurio MS=25000.

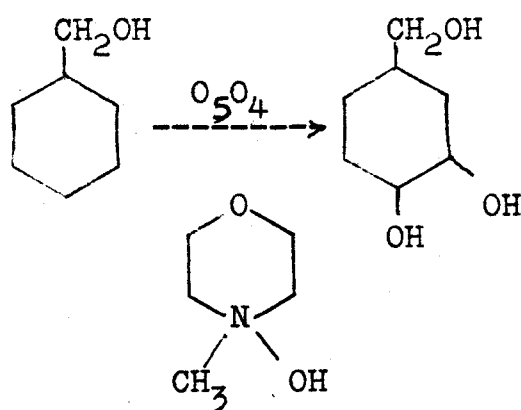
Pavyzdys 5.

Pagal metodiką, aprašytą Pavyzdyje 1, sąveikauja 3,82 gr (31,74 mmolio) trimetilortoacetato su 4,64 gr (31,74 mmolio) cis-3,4-dihidroksicikloheksanmetanolio. Pašalinis produktas - metanolis pa-

šalinamas azeotropiškai distiliuojant su cikloheksanu. Po cikloheksano nugarinimo, polimeras dar kartą tirpinamas tetrahidrofurane ir išsodinamas dideliu pertekliumi metanolio, turinčio nedidelį kiekį trietilamininio stabilizatoriaus. Kietas polimeras, išskirtas filtruojant, turėjo molekulinį svorį $MS=25000$.

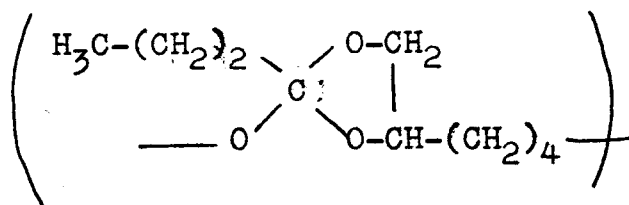


Polimeras buvo pagamintas šiuo būdu



Pavyzdys 6.

Bioskylanti masė buvo pagaminta iš 2 sv.% hidrokortizono fiziškai disperguoto minkštame, bioskylančiame orto-eteriniame polimere, turinčiame struktūrą



ir sintezuotame pagal aprašytas aukščiau metodikas.

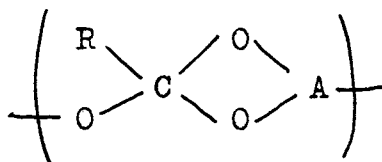
Bioskilimo demonstravimui šio tepalo pavyzdys buvo paveiktas buferinio tirpalo turinčio pH 7,4 lėta srove (9 ml/min). Surenkamos frakcijos, o medikamento atsiradimas surinktame buferiniame tirpale analizuojamas naudojant skystinę chromatografiją. Kadangi ortoeterinių jungčių hidrolizė esant pH=7,4 yra labai lėta, neįvedus rūgštinės terpės hidrokortizonas neišsiskiria. Įvedus 2 sv.% adipino rūgšties į bioskylantį tepalą, pradeda vykti biologinis skilimas išsiskiriant hidrokortizonui. Rezultatai apibendrinti grafiškai piešinyje 1. Tokiu būdu hidrokortizono išsiskyrimo greitis gali būti reguliuojamas įvestos rūgštinės terpės kiekiu arba medžiagų turinčių besikeičiantį rūgštingumą panaudojimu.

Pavyzdys 7.

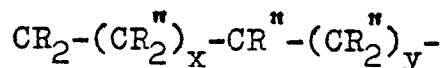
Bioskylantis cilindrinis implantuojamas gaminy 20x2 mm buvo pagamintas pirmiausiai ištirpinus polimerą iš 5 pavyzdžio tetrafurane ir po to pridėjus į klampų polimerinį tirpalą (10 %, skaičiuojant pagal polimeros svorį) priešvėžinio agento, 5-fluoruracilo. Po tirpiklio nugarinimo, buvo gauti gaminiai naudojant transferinį formavimą. Bioskilimo demonstravimui šie cilindriniai gaminiai buvo veikiami 7,4 pH buferinio tirpalo lėta srove 9 (ml/min) esant 37°C temperatūrai. Surenkamos frakcijos, medikamento pasirodymas buferiniame tirpale analizuojamas aukšto efektyvumo skystinės chromatografijos metodu. Kadangi polimero hidrolizė terpėje turinčioje pH=7,4 labai lėtai vyksta, neįvedus rūgštinės terpės, vaistai neišsiskiria. Įvedus 1 sv.% 1,8-oktandikarboninės (kamštinės) rūgšties vyksta biologinis skilimas, ir išskiriamas 5-fluoruranas. Tokiu būdu, vaisto išskyrimo greitis gali būti reguliuojamas kiekiu ir rūgštingumu įvestos rūgštinės terpės vaistui.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Bioskylančio polimero gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis susideda iš monomerinio eterio, turinčio formulę $R-C(OR')_3$, kur R yra vandenilio atomas arba alkilas Cl-ClO ir R' yra žemas alkilas, su triolu, turinčiu bendrą formulę $A(OH)_3$, kur A parenkamas iš alkenų ir cikloalkenų, turinčių mažiausiai 5 anglies atomus, susidarant, be kokių nors dalelių išsiskyrimo, bioskylančiam ortoeteriniam polimerui, turinčiam mer struktūros grandis



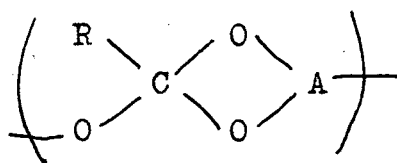
2. Būdas pagal p. 1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R yra vandenilio atomas arba žemu alkilu.
3. Būdas pagal p. 1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra alkilenas, turintis apytiksliai nuo 5 iki 20 anglies atomų.
4. Būdas pagal p. 1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra cikloalkileninė funkcija, turinčia apytiksliai nuo 5 iki 20 anglies atomų.
5. Būdas pagal p. 1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra ciklooksialkileninė funkcija, turinčia apytiksliai nuo 5 iki 20 anglies atomų.
6. Būdas pagal p. 1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad paminėtas triolas yra sacharidinė liekana.
7. Būdas pagal p. 1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A turi bendrą formulę:



kurioje x lygus 0 arba 1, y daugiau arba lygus dviem ir pava-

duotojai R" parenkami nepriklausomai iš grupės, susidedančios iš vandenilio atomo ir žemo alkilo.

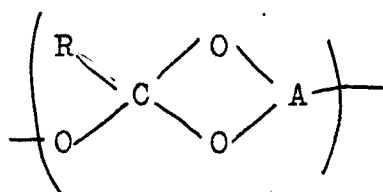
8. Būdas pagal p. 1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad x yra lygus 0, y = 4 ir kiekvienas R" pavaiduotojas yra vandenilio atomas.
9. Būdas pagal p. 1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad monomerinių grandžių skaičius galutiniame pavyzdyje yra intervale nuo 5 iki 1000.
10. Polimeras susidedantis iš monomerinių pasikartojančių grandžių struktūros



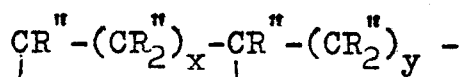
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R yra vandenilio atomu arba alkilenu, turinčiu apytiksliai nuo 1 iki 10 anglies atomų ir A parenkamas iš grupės susidedančios iš cikloalkilenų ir ciklooksialkilenų, turinčių, mažiausiai po 5 anglies atomus.

11. Polimeras pagal p. 10, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra pentafuranozinis žiedas.
12. Polimeras pagal p. 11, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R yra vandenilio atomas arba žemas alkilas.
13. Polimeras pagal p. 10, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi molekulinį svorį, mažiausiai 500.
14. Polimeras pagal p. 10, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi molekulinį svorį mažiausiai apie 2000.
15. Bioskylanti farmaceutinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi terapiškai aktyvų kiekį terapinės priemonės kaip tepalo, disperguotos nešėjuje, turinčiame polimerą pagal p. 10.
16. Kompozicija pagal p. 15, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad

- ji papildomai įtraukia rūgštinės terpės pridėjimą vaistams.
17. Kompozicija pagal p. 15, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad terapiniu agentu yra baltyminis vaistas.
 18. Kompozicija pagal p. 15, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad terapinis agentas parenkamas iš grupės, susidedančios iš anti-mikrobinių agentų, antibiotikų, priešuždegiminių antihipertonių agentų, antivirusinių agentų ir antinkščių kortikosteroidų.
 19. Gilių žaizdų gydymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pacientui įvedamas efektyvus kiekis kompozicijos pagal p.p. 15, 16 arba 17, kuriuose terapiniu agentu yra agentas gilių žaizdų gydymui.
 20. Periodontalinio susirgimo gydymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pacientui įvedamas efektyvus kompozicijos kiekis pagal p.p. 15, 16 arba 17, kuriuose terapiniu agentu yra agentas periodontalinio susirgimo gydymui.
 21. Bioskylanti farmaceutinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kaip tepalas įtraukiamas terapiškai aktyvus kiekis terapinio agento, disperguoto nešėjuje turinčiame polimerą, turintį pasikartojančias monomerines struktūras grandis,

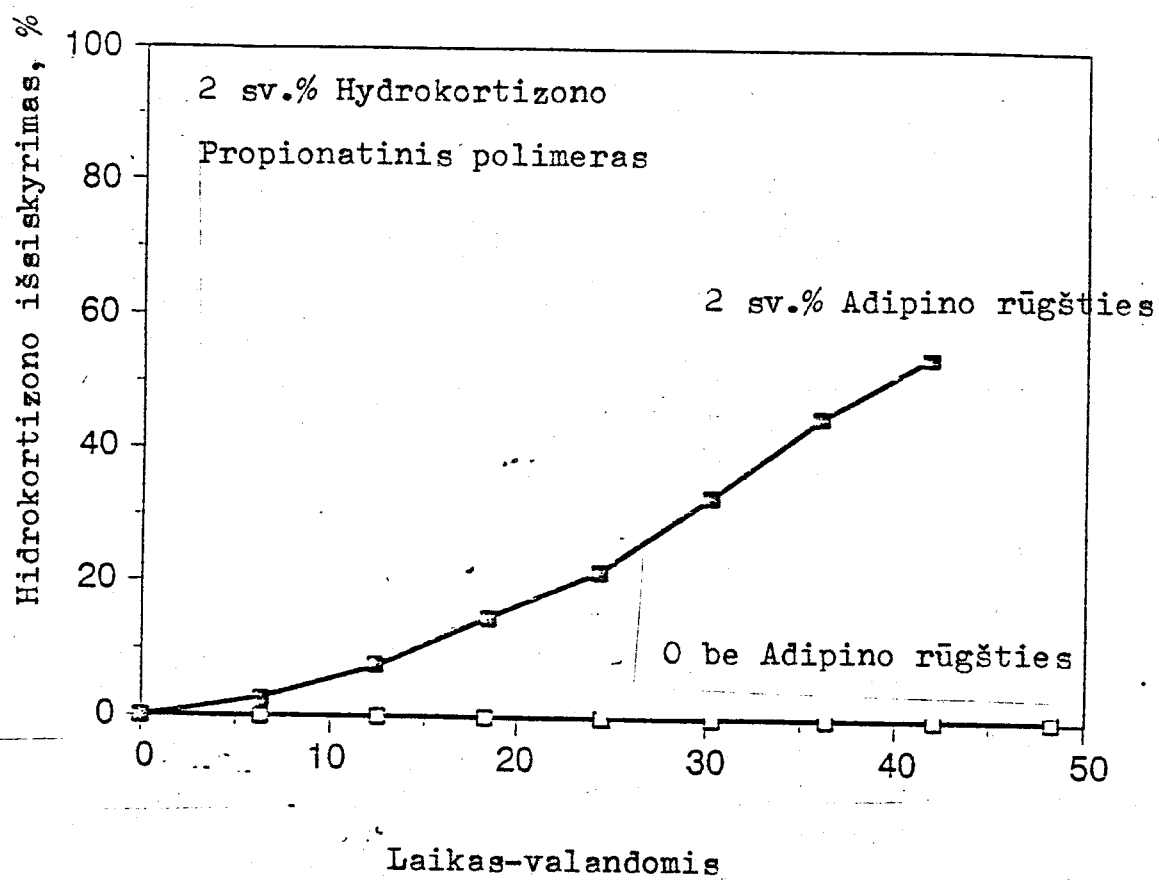


kuriuose R yra vandeniliu arba alkilu, turinčiu 1-10 anglies atomų ir A varjuoja iš grupės, susidedančios iš cikloalkilenų, ciklooksialkilenų, turinčių mažiausiai 5 anglies atomus ir alkilenus struktūros



kuriuose x=0 arba 1, y=daugiau arba lygus trims ir pavaduotojai R'' parenkami iš grupės, susidedančios iš vandenilio ir žė-

mesnio alkilo; ir farmaceptiškai priimtina rūgštine terpe vais
tams.



Pieš. 1